Epithelregeneration und Wundheilung der Kaninchencornea unter der lokalen Behandlung mit Antagonisten des Nukleinsäure- und Proteinstoffwechsels

von

JOCHEN HERRMANN

aus Leipzig

1966

Aus der Universitäts-Augenklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. E. Schreck)

Epithelregeneration und Wundheilung der Kaninchencornea unter der lokalen Behandlung mit Antagonisten des Nukleinsäure- und Proteinstoffwechsels

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Honen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Jochen Herrmann
aus Leipzig

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Referent: Privatdozent Dr.J.Wollensak
Correferent: Professor Dr.E.Schreck
Dekan: Professor Dr.Dr.G.Steinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 21.4.1966

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung 1

Übersicht über die bisherigen Mitteilungen über die Wirksamkeit von IDU und anderen Antimetaboliten in der klinischen Behandlung und im Tierexperiment. 1

B. Eigene experimentelle Untersuchungen

Versuche zur cornealen Wundheilung 3

1. Versuchsreihe I 3

a) Versuchsbeschreibung 3

b) Ergebnisse 4

c) Bewertung 6

d) Abbildungen und Tabellen 7

2. Versuchsreihe II 8

a) Versuchsbeschreibung 8

b) Ergebnisse 8

c) Bewertung 9

d) Abbildungen und Tabellen 1o

C. Diskussion der eigenen Untersuchungen 12

D. Zusammenfassung 14

Chemische Bezeichnungen und Herstellerfirmen der verwendeten Medikamente 16

Literaturverzeichnis 17

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0102

A. EINLEITUNG

Seit die Antimetaboliten in die Therapie der herpetischen Hornhauterkrankungen eingeführt wurden (FPA durch W o l l e n s a k 196o, IDU durch K a u f m a n 1962) finden sich sehr unterschiedliche Berichte über ihre Wirksamkeit.

Übersicht über die bisherigen Mitteilungen über die Wirksamkeit von IDU und anderen Antimetaboliten in der klinischen Behandlung und im Tierexperiment.

Viele Autoren berichten über gute Wirkung von IDU in der klinischen Praxis (K a u f m a n u.a. 1962,1963; V e s p a 1962; K ü c h l e 1963,1964; F o c o s i u.a.,H a v e n e r, M a x w e l l 1963; M a c k e n z i e 1964; M a c h 1965 u.a.).
Andere berichten über gute Ergebnisse lediglich bei oberflächlichem Hornhautherpes,während die Erfolge bei tiefem Herpes simplex nicht überzeugend waren (B r e g e a t u.a., W i t m e r, Z i n t z u.a., T h o m a s u.a. 1963; K o c h 1965 u.a.).
Auch konnte eine Wirksamkeit von IDU überhaupt nicht bestätigt werden (M e l c h i o n d a 1963).
Außerdem wird über Rezidive nach IDU-Behandlung berichtet (H o l l a n d , B r e g e a t 1963; G r a e b e r , E y 1964).

Allmählich häuften sich aber auch Mitteilungen über ernste Komplikationen unter Behandlung mit Antimetaboliten. So wird über milchige Trübung (E y u.a. 1964) und dichte weiße Eintrübung der Hornhaut (R e i s e r 1963), über Hornhautödem (L u n t z u.a. 1963), Hornhauteinschmelzung (B i e t t i 1963), Hornhautperforation (d e R o s a 1962; G ü n t h e r 1963; W o l l e n s a k , P a y r a u , N o r d m a n n 1964) und sogar über einen Fall von Panophthalmie (N o r d m a n n 1963) berichtet.

Wiederholt wird vermutet,daß die Antimetaboliten,insbesondere IDU,außer einer hemmenden Wirkung auf den Virusstoffwechsel auch eine hemmende Wirkung auf die Zellteilung der Hornhautzellen ausüben könnten (B u r n s, S c h m a c k , A m a l r i c u.a. 1963; E y 1964; W o l l e n s a k u.a. 1964).

Im Tierexperiment und an Zellkulturen wurde die Frage der Hemmung der Zellproliferation durch IDU mehrfach untersucht.

Teilweise ließ sich keine Hemmung der Zellproliferation im Experiment nachweisen (K a u f m a n 1962; F o c o s i , K ü c h l e 1963; G n ä d i n g e r , G r a e b e r 1964), andere Tierexperimente ergaben dagegen eindeutig eine Hemmung der Zellproliferation der Hornhaut (P a y r a u 1963; P o l a c k u.a., E y u.a., W o l l e n s a k u.a. 1965).

Eigene Untersuchungen an der Kaninchencornea sollen nun zeigen,ob Antimetaboliten neben ihrer virostatischen Wirkung auch die Zellproliferation der Hornhaut und mithin die corneale Wundheilung zu hemmen vermögen.

B. EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Versuche zur cornealen Wundheilung

1. Versuchsreihe I :

In Versuch kamen 3o 2,o-3,5 kg schwere Kaninchen,die 1-3 Jahre alt waren.

a) Versuchsbeschreibung

Nach Allgemeinanaesthesie mit o,3 - o,5 g Urethan (2o%-ig) pro kg Körpergewicht und Lokalanaesthesie der Cornea mit 1o%-igem Cocain wurde mit einem 6 mm-Trepan (Modell von C a s t r o v i e j o) die Hornhaut jeweils des rechten Auges bis zu einer Tiefe von o,2 mm ausgestanzt. Anschließend erfolgte die lamelläre Abtragung mit dem Hockey - Messer unter Kontrolle mit Fluoreszinanfärbung.
Die Tiere wurden dann in 6 Fünfergruppen aufgeteilt, wobei darauf geachtet wurde,daß sich einige besonders große Tiere (No. 2,5,1o,12,16,17,21,26,28) gleichmäßig auf die einzelnen Gruppen verteilten.
24 Stunden nach Entfernung des zentralen Hornhaut-

teiles begann die Behandlung jeweils einer Fünfergruppe mit IDU-Tropfen, IDU-Salbe, IPA-Tropfen o,1%, IPA-Salbe o,3% und FPA-Tropfen o,3% (Die genauen chemischen Bezeichnungen und die Herstellerfirmen finden sich auf Seite 16). Eine Kontrollgruppe wurde mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Tagsüber erfolgte die Behandlung stündlich,nachts 2-stündlich. Die Kontrolle des Heilverlaufs geschah durch Anfärben mit Fluoreszin.
Die Behandlung wurde nach 5 Tagen beendet und anschließend die Abheilung noch 6 Tage weiterverfolgt.

b) Ergebnis der Versuchsreihe I :

Bis zu 48 Stunden nach der Operation unterscheidet sich der Heilverlauf bei allen 3o Versuchstieren nicht wesentlich (s.Abb.I).
Nach 72 Stunden zeigt sich eine beschleunigte Abheilung bei IDU-Tropfen, IPA-Tropfen, FPA-Tropfen und den Kontrollen. IDU-Salbe und IPA-Salbe zeigen noch größere Defekte.
Nach 12o Stunden sieht man bei IPA-Tropfen und IPA-Salbe eine völlige Abheilung. Bei IDU-Tropfen, FPA-Tropfen und den Kontrollen sind noch bei einigen Tieren kleine Epitheldefekte vorhanden. In der Gruppe IDU-Salbe dagegen sind die Befunde unverändert stark geblieben.

Außerdem finden sich in jeder Gruppe 1 - 2 Eintrübungen der Hornhaut in Form einer Macula, teilweise auch als Leukom mit Randwallbildung (Tiere No. 2,5, 12,16,17,21,26,28). Bei diesen und bei allen Tieren der Gruppe IDU-Salbe wurde daher nach 116 Stunden eine diagnostische Abrasio im zentralen Teil der Hornhautwunde vorgenommen,um eine eventuelle bakterielle Infektion abzuklären. Die bakteriologische Untersuchung des Materials bot aber keinerlei Anhalt für eine Infektion in diesen Fällen.

Folgende Tatsachen sollen nun rechtfertigen,daß die obengenannten Tiere in der weiteren Beschreibung und in der Gesamtbewertung unberücksichtigt bleiben:

1. Die Befunde blieben bis zum Versuchsende in der 288. Stunde unverändert stark.
2. Sie traten in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe auf.
3. Sie traten nur bei den ältesten Versuchstieren auf, die alle aus einer Zucht stammten und die zu Beginn des Versuches gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt worden waren.
4. Die Möglichkeit einer bakteriellen Infektion scheidet auf Grund der bakteriologischen Untersuchung aus.

Bei Absetzen der Behandlung 144 Stunden nach der Operation zeigen die Hornhäute der Kontrollgruppe, der Gruppen IPA-Salbe und IPA-Tropfen eine vollständige

Abheilung,die der Gruppen IDU- und FPA-Tropfen nur noch kleine Defekte,während die mit IDU-Salbe behandelten Hornhäute noch immer einen unverändert starken Befund bieten.
5 - 6 Tage nach Absetzen der Behandlung,spätestens in der 284.Stunde,sind dagegen auch die mit IDU - Salbe behandelten Augen abgeheilt,allerdings mit maculöser bis leukomatöser Eintrübung. In der Gruppe FPA-Tropfen verstärkte sich in einem Fall der Befund wieder.

c) Bewertung der Versuchsergebnisse der Versuchsreihe I:

Insgesamt zeigt sich bei der Gruppe IDU-Salbe eine stark verzögerte Abheilung. Auffällig ist in dieser Gruppe aber die rasche Abheilung nach Absetzen der Benandlung,im Mittel 121,4 Stunden nach Behandlungsende (vgl. Tabelle I,S.8). Das entspricht etwa der Abheilzeit der Kontrollen von im Mittel 1o3 Stunden, wenn man berücksichtigt,daß durch die diagnostische Abrasio in der 116.Stunde die Wundfläche wieder etwas vergrößert worden war.
Die Hornhäute der Gruppen IDU-Tropfen, IPA-Salbe und FPA-Tropfen weisen gegenüber den Kontrollen nur gering verzögerte Abheilung auf,wobei sich aber in letzterer Gruppe ein Befund wieder verstärkte. Die mit IPA-Tropfen behandelten Hornhäute heilten sogar schneller als die Kontrollen ab.

d) Abbildungen und Tabellen zur Versuchsreihe I :

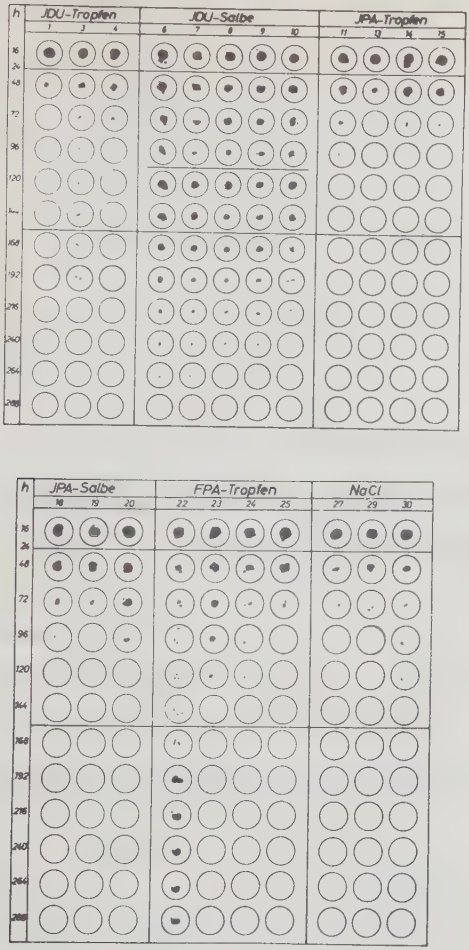


Abbildung I : Darstellung der Versuchsreihe I zur cornealen Wundheilung.

Limbus corneae als Kreis eingezeichnet, fluoreszinpositive Stellen schwarz. Die Stunden sind am linken Rand eingezeichnet, die Kennummern der Tiere in der 2. Zeile von oben. Die erste horizontale Linie bezeichnet den Beginn der Behandlung, die zweite das Ende. Die waagerechte Linie in der Gruppe IDU-Salbe bezeichnet die diagnostische Abrasio in der 116. Stunde.

Behandlungsgruppe	Mittl. Abheilungszeit in Std.	Augen n	Streubreite der Mittelwerte $\bar{s}$	Mittlerer Fehler des Mittelwertes $\bar{s}$
A. IDU-Tropfen	144	3	93,2	53,9
B. IDU-Salbe	(264,8)	5	siehe Text	
C. IPA-Tropfen	86	4	14,5	7,25
D. IPA-Salbe	1o4	3	1o,6	6,1
E. NaCl-Kontrolle	1o3	3	21,7	12,5
F. FPA-Tropfen	siene Text			

Tabelle I : Mittlere Abheilzeit in Versuch I

C,D,E signifikant gleich. A signifikant verschieden von C,D,E. In Gruppe F fand sich bei Versuchsende noch ein Befund, weshalb die mittlere Abheilzeit nicht in der Tabelle aufgeführt werden konnte.

2. Versuchsreihe II :

In Versuch kamen wiederum 3o Kaninchen, die 1,5 - 2,5 kg schwer waren und 6 Monate alt. Alle Tiere stammten aus der gleichen Zucht, und auf ihre Gleichartigkeit wurde geachtet.

a) Versuchsbeschreibung:

Die Operation erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie in Versuchsreihe I, nur wurde statt des 6 mm-Trepans ein 5,5 mm-Trepan verwendet. Außerdem begann die Behandlung bereits 16 Stunden nach der Operation. Die Abheilung wurde nach Behandlungsende 4 Tage weiterverfolgt.

b) Ergebnis der Versuchsreihe II :

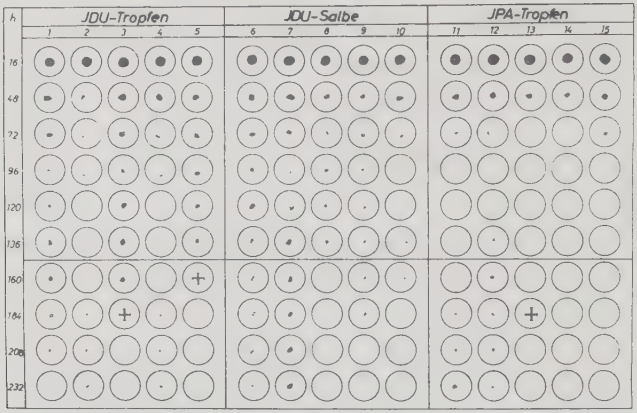
Wie in Versuch I unterscheidet sich der Heilverlauf in

den ersten 48 Stunden in allen Gruppen nur unwesentlich (s.Abb.II,S.1o). Die 72. Stunde zeigt aber bereits eine beschleunigte Abheilung der Kontrollen sowie bei FPA-Tropfen. In der 96.Stunde ist die Kontrollgruppe und die Gruppe IPA-Tropfen abgeheilt, in der 12o.Stunde auch noch die Gruppe IPA-Salbe. Bei Behandlungsende nach 136 Stunden zeigen außer je einem Hornhautdefekt in den Gruppen IPA- und FPA-Tropfen nur noch die Gruppen IDU-Tropfen und IDU-Salbe 3 bzw. 5 positive Befunde (s.auch Abb.III,S.11).
Nach Behandlungsende kam es in der Gruppe IPA-Tropfen zu zwei Rezidiven. Ebenso verstärkten sich bis zur letzten Kontrolle 4 Tage nach Behandlungsende einzelne Befunde in den beiden IDU-Gruppen. Gegen Versuchsende gingen 5 Tiere an einer akuten Enteritis ein, von denen allerdings nur zwei nicht abgeheilt waren.

c) Bewertung der Ergebnisse der Versuchsreihe II :

Insgesamt zeigt sich unter Behandlung mit IDU-Tropfen und IDU-Salbe gegenüber den Kontrollen eine auffällige Verzögerung der Heilung der Hornhautwunden, außerdem eine Neigung zu Rezidiven nach Abheilung.
Mäßig verzögert erscheint der Heilablauf unter Behandlung mit FPA-Tropfen, gering verzögert ist die Heilung bei Behandlung mit IPA-Salbe und IPA-Tropfen, wobei allerdings in letzterer Gruppe nach Behandlungsende erneut Befunde auftraten.

d) Abbildungen und Tabellen zur Versuchsreihe II :



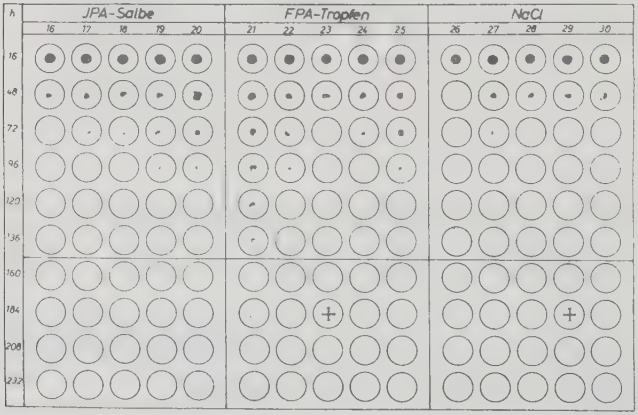


Abbildung II : Darstellung der Versuchsreihe II zur cornealen Wundheilung.

Die Form der Darstellung entspricht der Abb.I (s.S.7).

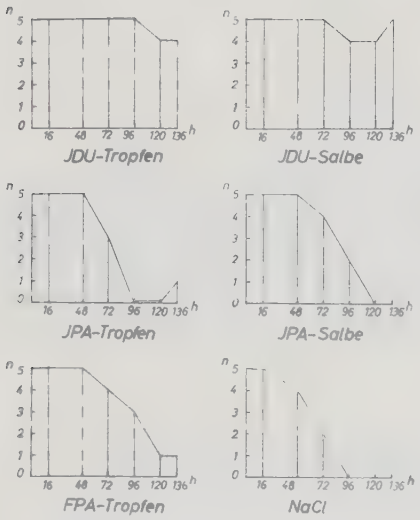


Abbildung III : Darstellung des Heilverlaufs im Versuch II vom Zeitpunkt der Operation [illegible] der Behandlung.
Ordinate: Zahl der Augen mit Befund. Abszisse: Zeit in Stunden.

Diese Abbildung zeigt deutlich den gegenüber den Kontrollen erheblich verzögerten Heilverlauf der Hornhautwunden unter Behandlung mit IDU. Mäßig verzögerte Heilung tritt unter Behandlung mit FPA-Tropfen auf. Die Tiere der Kontrollgruppe wurden mit physiologischer NaCl-Lösung behandelt.

Behandlungsgruppe	Mittl. Abheilungszeit in Std.	Augen n	Streubreite der Mittelwerte δ	Mittl. Fehler des Mittelwertes $\bar{\delta}$
A. IPA-Salbe	93,6(1o8,6)	5	21,7	9,7
B. FPA-Tropfen	122,4(142,o)	5	55,6	24,8
C. NaCl-Kontrolle	74,4(86,3)	5	17,o	7,6

Tabelle II : Mittlere Abheilzeit in Versuch II.

Die Werte in Klammern sind die um 16% erhöhten tatsächlichen Werte (unterschiedliche Trepangrößen bei Versuch I und II, s.S.8). Werte für die beiden IDU-Gruppen und für die Gruppe IPA-Tropfen können nicht angeführt werden, da bei Versuchsende noch nicht alle Augen dieser Gruppen abgeheilt waren. B signifikant verschieden von C.

C. DISKUSSION DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Die Ausstanzung des Hornhautgewebes mit dem 6 - bzw. 5,5 mm-Trepan erfolgte in der Absicht, sowohl eine Aussage über die Parenchym- als auch über die Epithelregeneration unter Einwirkung verschiedener Antimetaboliten zu erhalten.

Die Versuchsreihe I zeigt, daß die mit IDU-Salbe behandelten Augen eine starke Verzögerung der Abheilung aufweisen. Aber auch die mit IDU- und FPA-Tropfen behandelten Augen zeigen gegenüber den Kontrollaugen eine deutliche Heilverzögerung. Besonders bemerkenswert ist, daß die mit IDU-Salbe behandelten Augen nach Absetzen der Behandlung im Mittel nach 121,4 Stunden abheilten, in einer Zeit also, die der Abheilzeit der Kontrollaugen von 1o4 Stunden entspricht, wenn man berücksichtigt, daß

in der 116. Stunde eine diagnostische Abrasio gemacht worden war.

Unter Behandlung mit IDU-Tropfen zeigte sich eine kürzere Abheilzeit als bei den vergleichbaren Untersuchungen von W o l l e n s a k und K y p k e (1965). Eine mögliche Erklärung dieser Abweichung ist die Tatsache,daß bei diesen Untersuchungen bereits 2 Stunden nach der Operation mit der Behandlung begonnen wurde, während wir erst nach 24 Stunden mit der Behandlung einsetzten. Eine weitere Erklärung könnte die Tatsache liefern,daß wir in unserer 2.Versuchsreihe schon 16 Stunden p.o. mit der Behandlung begannen und trotz der durch die Verwendung des 5,5 mm - Trepans (gegenüber dem 6 mm - Trepan im 1.Versuch) um 16% kleineren Wundfläche bei Versuchsende noch immer in 2 Fällen Defekte feststellen konnten. Das legt die Vermutung nahe,daß die Zellproliferation durch IDU-Tropfen umsomehr gehemmt wird,je früher nach der Wundsetzung die Behandlung beginnt.

Die Abheilung der Kontrollen erfolgte in unserem Versuch I im Mittel nach 1o4 Stunden und ist gegenüber dem Wert von 91 Stunden bei W o l l e n s a k und K y p k e nicht signifikant verschieden (vgl. zu Versuch I die Abbildung und die Tabelle I).

Die Versuchsreihe II zeigt eine erhebliche Verzögerung der Heilung bei den mit IDU-Tropfen und IDU-Salbe be-

handelten Augen. Während nämlich die Kontrollaugen im Mittel in 74,4 Stunden abheilten,waren in beiden IDU-Gruppen bei Versuchsende in der 232.Stunde noch immer an einigen Augen Befunde vorhanden.
Eine mäßige Verzögerung des Heilverlaufs war unter Behandlung mit FPA-Tropfen (Mittelwert 122,4 Stunden) zu beobachten. Die Abheilzeit bei der Behandlung mit IPA-Salbe war mit 93,6 Stunden von derjenigen der Kontrollen nicht signifikant verschieden.
Die mit 74,4 Stunden gegenüber dem Mittelwert des I.Versuches (1o4 Std.) kleinere Abheilzeit der Kontrollen erklärt sich aus der Verwendung des 5,5 mm-Trepans im II. Versuch.
Die Rezidivneigung nach Behandlung mit IPA-Tropfen ist möglicherweise eine Folge der Beimengung von o,3%-igem Natriumbicarbonat als Lösungsstabilisator.

Bemerkenswert ist weiterhin,daß in beiden Versuchsreihen die mit IDU-Salbe behandelten Augen meist mit maculöser Trübung abheilten,während die Kontrollaugen ohne Restzustände blieben. (vgl.zu Versuch II die Abbildungen II,III und die Tabelle II).

D. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen an der Kaninchenhornhaut erbringen den statistisch gesicherten Hinweis,daß unter den gegebenen experimentellen Bedingungen

die Parenchym- und Epithelregeneration der Hornhaut durch das zur Behandlung des Herpes corneae verwendete Virostaticum IDU erheblich, durch FPA (Para-Fluor-Phenylalanin) mäßig gehemmt wird.
Weiterhin trat unter Behandlung mit IDU-Salbe genäuft eine Abheilung mit maculöser Trübung auf.
Diese Tatsachen geben eine mögliche Erklärung für die in letzter Zeit vielfach beobachteten Komplikationen von Seiten der Hornhaut unter Behandlung mit dem Antimetaboliten IDU.
Die bisherige Literatur über klinische und experimentelle Erfahrungen mit Antimetaboliten ist in einer Übersicht aufgeführt.

Chemische Bezeichnungen und Herstellerfirmen der verwendeten Medikamente

IDU 5-Jod-2-Desoxyuridin

Tropfen: Emanil^{R}, Farbwerke Höchst.
Idexur^{R}, Deutsche Laevosan-Gesellschaft, C.F.Boehringer u.Söhne G.m.b.H.

Salbe: Emanil^{R}, Farbwerke Höchst.

IPA p-iodo-phenylalanine M 2218
Mann Research Laboratories Inc.
New York, N.Y. 1oo06

Tropfen:

p-Jod-Phenylalanin	o,1
Natr.bicarbonic.	o,3
Aqua dest.	ad 1oo,o

Salbe:

p-Jod-Phenylalanin	o,o3
Paraffin.liquid.	3,o
Vaselin.ophthalmic.	ad 1o,o

FPA 3436 DL-p-fluorophenylalanine, A grade, M.W. 181,2 Lot 92o751
Calbiochem, Los Angeles 63
(California Corporation for Biochemical Research).

Tropfen: DL-p-Fluorophenylalanin
gelöst in Aqua dest.

Literaturverzeichnis

Amalric,P. et P.Bessou: Kératit à virus et IDU. Bull. Soc.Ophtal.Fr. 63, 723-724 (1963).

Bregeat,P.,A.Schemmel,P.Juge et Darcy: La 5-iodo-2-désoxyuridine (IDU) dans le traitement de l' herpès de la cornée. Etude experimentale et clinique. Arch.Ophtal.(Paris) 23, 433-44o (1963).

Burns,R.P.: A double blind study of IDU in human herpes simplex keratitis. Arch.Ophthal. 7o, 381-384 (1963).

Buschke,W.,J.S.Friedenwald and W.Fleischmann: Studies on mitotic activity of corneal epithelium. Methods.Bull.J.Hopkins Hosp.73,143 (1943).

Bietti,G.B.: Disk.Beitr. Soc.Ophtal.franç. Paris 1963.

Ey,Richard C.,William F.Hughes,Albert W.Holmes and Friedrich Deinhardt: Clinical and laboratory evaluation of idoxuridine (IDU) therapy in herpes simplex keratitis. Arch.of Ophth. 71, 3,325-331 (1964).

Focosi,M.,G.Lepri,D.Andreani and F.Parducci: Our present experience with 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) in ophthalmology.Ophthalmologia(Basel) 146,199-2o8 (1963).

Friedenwald,J.S. and W.Buschke: Mitotic and wound healing activities of corneal epithelium. Arch. Ophthal. 32,41o (1944).

Graeber,W.: Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen mit der IDU-Behandlung beim Herpes corneae.Klin.Mbl.Augenheilk.144,75-81(1964).

Gnädinger,M.und R.Zintz: Untersuchungen über die Wirkung von IDU auf Gewebskulturen. v.Graefes Archiv f. Ophth. 176,355-366 (1964).

Günther,Greifswald,pers.Mitteilung (1964).

Havener,William H. and Joel Wachtel: IDU-tnerapy of herpetic keratitis. Amer.J.Ophth.55,234-237 (1963).

Holland (Kiel): Disk.Beitr.,Ber.Dtsch.Ophth.Ges.65, 4o9 (1963).

Kaufman,H.E.,E.L.Martola and C.Dohlman: Use of 5-jodo-2-deoxyuridine(IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. Arch.Ophthal. 68, 235-239 (1962).

--, --, -- : Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids. Arch.Ophthal. 69,468-472 (1963).

--, and L.Weinstein: Clinical cure of herpes simplex keratitis by 5-jodo-2-deoxyuridine. Proc. Soc.exp.Biol.(N.Y.) 1o9, 251-252 (1962).

Küchle,H.J.: Neuzeitliche Behandlung der Keratitis herpetica mit dem Virostaticum IDU (5-Jod-2-Desoxyuridin). Fortschr.Med. 81,799-8oo (1963).

-- : Zur Frage unerwünschter Nebenwirkungen von IDU (5-Jod-2-Desoxyuridin) auf die Hornhaut. Ber.Dtsch.Ophth.Ges. 65,4o9-413 (1963).

--, B.Kunze: Erfahrungen mit IUDR (IDU) bei Virusaffektionen der Hornhaut. Beobachtungen an 15o Fällen. Klin.Mbl.Augenheilk.144,49o-5o3 (1964).

Koch,P.: Erfahrungen mit dem Virostaticum Joduracildesoxyribosid(IUDR) bei Herpeserkrankungen des Auges. Klin.Mbl.Augenheilk.146,267-27o(1965).

Luntz,M.H. and F.O.Mac Callum: Treatment of herpes keratitis. Lancet 1963,I,83o-831.

Mach,H.,Zygmunt Wilczek: Über die Behandlung der Keratitis herpetica mit IDU (5-Jod-2-Desoxyuridin). Klin.Mbl.Augenheilk.146,27o-274 (1965).

Mackenzie,A.D.: A comparison of IDU-solution,IDU-ointment and carbolization in the treatment of dentritic corneal ulcer. British Journal of Ophth.48, 5, 274-276 (1964).

Maxwell,Earl: Treatment of herpes keratitis with 5-iodo-2-deoxyuridine(IDU). Amer.J.Ophth.3, 56,571-573 (1963).

Melchionda,C.: Sul trattamento dell´herpes cornealis con IDU. Boll. Oculist. 42,654-66o (1963).

Nordmann,J.: Bull.Soc.Ophtal.Fr. 63,514-517 (1963).

-- : Disk.Beitr.,Ann.Oculist.(Paris) 197,485(1964).

Payrau,P.: Disk.Beitr.,Soc.Ophtal.franç.Paris 1963.

-- : Disk.Beitr.,Ann.Oculist.(Paris) 197,485 (1964).

Polack,Frank M. and Jeanette Rose: The effect of 5-iodo-2-deoxyuridine (IDU) in corneal hearling. Arch.Ophthal. 71,52o-527 (1964).

Reiser,K.A.: Über Hornhautschäden durch Emanil. S.-B. Verein Rhein.-Westfäl.Augenärzte 1963, 57-6o.

Rosa,Carlo de: Sul trattamento delle cheratiti erpetiche con la 5-iodo-2-deossiuridina. Arch.Ottal. 66,411-415 (1962).

Salzer,F.: Über die Regeneration der Kaninchenhornhaut.Arch.Augenheilk. 69,272-318 (1911); 7o,166-184 (1912).

Schmack,W.: Disk.Beitr.,Ber.Dtsch.Ophth.Ges. 65, 4o9 (1963).

Smelser,G.K. and V.Ocanics: Effect of chemotherapeutic agents on cell-division and healing of corneal burns and abrasions in rat. Amer.J.Ophth. 27,1o63 (1944).

Thomas,Ch.,E.Sandax,A.Reny: Collyre à l' IDU et viroses oculaires. Bull.Soc.Ophtal.Fr. 63, 514-517 (1963).

Vespa,E.: La 5-iodo-2-deossiuridina (IDU) nella terapia locale delle cheratiti erpetiche. Ann.Ottal. 88,693-699 (1962).

Wittmer,R.: Herpes simplex Keratitis. Neue Behandlungsmöglichkeiten mit Jod-deoxyuridine und Gammaglobulin. Ophthalmologica (Basel) 145,312-319 (1963).

Wollensak,J.: Neuere Gesichtspunkte zur Therapie des Herpes corneae. Tagg.d.Bay.Augenärzte München 196o. Klin.Mbl.Augenheilk. 138, 588 (1961).

-- : Antimetaboliten zur Therapie von Viruserkrankungen am Auge. III.Internat.Kongress für Chemotherapie,Stuttgart: Georg Thieme 1964, Volumne I, 822-828.

-- : Weitere Erfahrungen mit Antimetaboliten bei Keratitis herpetica (einschließlich IDU). Tagg.d.Bay.Augenärzte Erlangen 1963. Klin. Mbl.Augenheilk. 144,617-618 (1964).

-- : Ergebnisse und Aussichten der Virusforschung für die augenärztliche Therapie. Referat zur 5o.Tagg.der Württ.Augenärztlichen Vereinigung 1964. Docum.ophthal.(Den Haag), im Druck.

--, und U.Klare: Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis superficialis herpetica. Albrecht v. Graefes Arch.f.Ophthal. 167,214-224 (1964).

--, und W.Kypke: Hemmung von Epithelregeneration und cornealer Wundheilung beim Kaninchen durch Antimetaboliten. Albrecht v.Graefes Arch.f.Ophthal. 168,1o2-115 (1965).

Zintz,R. und O.Vivell: Neue Wege in der Behandlung herpetischer Hornhauterkrankungen.Ophthalmologica (Basel) 145,32o-327 (1963).

Herrn Privatdozent Dr.med. J. W o l l e n s a k
danke ich für die Überlassung des Themas,die Erstattung des Referates und für seine stete Hilfsbereitschaft.

Herrn Professor Dr.med. E. S c h r e c k bin ich
für die Übernahme des Korreferates zu Dank verbunden.

Lebenslauf

Am 8.1o.1939 wurde ich, Hans Jochen Herrmann, in Leipzig als Sohn des Zahnarztes Dr. Hans Herrmann und seiner Ehefrau Charlotte, geb.Claude, geboren.

Vom Herbst 1945 bis zum Sommer 1953 besuchte ich die dortige Volksschule und trat anschließend in den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Helmholtz-Oberschule ein. 1958 legte ich an dieser Schule meine Reifeprüfung ab.

Im Herbst 1959 unterzog ich mich in Erlangen der Ergänzungsprüfung zum Reifezeugnis.

Vom Wintersemester 1959/6o an studierte ich in Erlangen Medizin.Im Sommer 1962 legte ich dort mein Physikum ab. Im Sommersemester 1963 und im Wintersemester 1963/64 studierte ich in Tübingen. Nach weiteren 3 klinischen Semestern an der Universität Erlangen-Nürnberg unterzog ich mich im Herbst 1965 der ärztlichen Prüfung mit Erfolg.

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5